6

Ueber Beteiligung und Bedeutung der Blutbahnen bei Bildung und Weiterentwicklung der Sarcome.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der

K. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Henry August Smith

aus Mauel, (Rheinprovinz).

Würzburg.

ANTON BOEGLER'SCHE BUCHDRUCKEREI

1889.

Referent: Herr Hofrath Prof. Dr. Rindfleisch.

Seinem lieben Vater

in Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.



Ein Thema, welches in gleich hohem Grade das Interesse des Chirurgen sowohl, wie das des pathologischen Anatomen erregt, ist zweifellos die Frage nach der Ursache des Werdens und der ferneren Entwicklung der histioiden Geschwülste mit unvollkommener Gewebsreifung, der Sarcome. Während wir, Dank der bahnbrechenden Untersuchungen der Neuzeit, die unter der Aegide eines *Pasteur* und *R. Koch* zu den überraschendsten Resultaten geführt haben, wohl bei keinem anderen entzündlichen Prozesse mehr über seine Ursache im Zweifel sind, da sowohl für die plötzlich auftretenden als auch für die langsam verlaufenden die organisierten Infectionsträger und Krankheiterreger mit kaum noch angezweifelter Sicherheit nachgewiesen sind, ist die Wissenschaft, was die Geschwulstfrage angeht, gewissermassen noch auf der Columbusfahrt begriffen.

Die Ansicht *Cohnheims*, dass bei der Entwicklung ein Keim an einen falschen Ort versprengt wäre, der dann bei irgend welcher Veranlassung im späteren Leben plötzlich zum Wachstum käme, hat schon im Anfang wenig Anhänger gefunden und ist wohl jetzt ganz aufgegeben worden. *Virchow* gibt eine solche embryonale Versprengung

vielleicht bei Enchondromen und Teratomen zu, ist aber im allgemeinen der Ansicht, dass die Hauptveranlassung zur Geschwulstbildung ein entzündlicher Reiz, ein Irritationszustand ist: „wenn man auch nicht so weit gehen kann, jede Art von Geschwülsten geradezu für ein Produkt der Entzündung zu nehmen, so liegt es doch nahe, dass man sie den entzündlichen Neubildungen annähert, weil in der That in entzündlichen Fällen irgend ein Reiz, eine äussere oder innere Einwirkung Veranlassung für formative Prozesse wird, welche oft so massenhafte Neubildungen erzeugen, dass wir sie, wenn sie nicht gerade aus bekannten Entzündungsprodukten beständen, ohne weiteres in die eigentlichen Geschwülste hineinrechnen würden; bei gewissen Geschwülsten aber, und dies ist schon seit *Galen* bekannt, ist der entzündliche Ursprung unzweifelhaft, nur erscheint das Produkt so begrenzt und selbständig, dass es sich als etwas vom Anfangsprozesse ganz verschiedenes darstellt; die Grenze zwischen diesen wirklich entzündlichen Geschwülsten und den übrigen ist überhaupt nicht scharf zu ziehen, eben weil ein Irritationszustand allen neoplastischen und nicht weniger exsudativen und sekretorischen Geschwülsten zu Grunde liegt.“ (*Virchow*, Geschwulstlehre 1856 p. 35.)

Ebenso weist *Billroth* (Beiträge zur pathologischen Histologie, 1858) die Ansicht *Cohnheims* zurück, indem er constatiert, dass für alle Geschwülste, welche sich im Bindegewebe selbst entwickeln, auch die an Ort und Stelle vorhandenen Zellen des Bindegewebes die Quelle bilden. Er bemerkt ferner, dass eine im Entstehen begriffene Geschwulst sich in nichts von einer Entzündung unterscheidet; erst im Fortgang hört bei der Entzündung die Zellenbildung endlich

auf, es tritt Rückbildung ein und der Prozess kann so heilen. Bei der Geschwulstbildung jedoch ist die Zellen- und Gewebsbildung unbegrenzt, sie geht relativ in infinitum; es treten hie und da Rückbildungen ein, doch heilt der Prozess nie in sich völlig aus, es sei denn, dass ein Tumor durch Gangränescierung ausgestossen werde. Warum aber „aus anscheinend gleichen Zellen" das eine Mal ein Entzündungsprozess sich entwickelt, das andere Mal „ein Chaos von Geweben" resultiert, darüber „scheint bei der höheren Entwicklung derjenigen Zellen, welche einer weit ausreichenden hereditären Produktionsrichtung entbehren, die nur dem Ovulum in dem Grade zukommt, dass jedem Gewebe Maass und Richtung vorgezeichnet ist, jede Anknüpfung an die bisherigen Beobachtungen und Kenntnisse aufzuhören."

Götte (*Virchows* Archiv 78) nimmt an, dass genau, wie bei der Entzündung auch bei der Geschwulstbildung die weissen Blutkörperchen durch die Gefässe auswandern und durch einen specifischen Geschwulstreiz veranlasst das Bildungsmaterial für die specifischen Geschwulstzellen abgeben.

Ackermann (Histologie und Histogenese der Sarcome; *Volkmann* Sammlung klinischer Vorträge 233 u. 234) näherte sich dagegen in seiner Ansicht von der Entstehung der Sarcome wieder der Theorie *Cohnheims*.

Rindfleisch (Pathologische Gewebelehre) führt die Entstehung der Geschwülste sowohl auf eine anererbte Disposition, die er durch den Nachweis, dass bei verschiedenen Generationen hintereinander an derselben Stelle dieselbe Geschwulst auftrat, stützt, als auch auf eine örtliche sei es an-

geborener, sei es erworbener Natur, zurück: eine örtliche Schwäche. Diese Stellen lokaler Schwäche wären als Warzen, Muttermäler, Residuen gestörter Entwicklung angeboren, oder als Narben, Geschwüre u. s. w. erworben. Indem er nun besonderen Wert darauf legt, dass in den Geschwülsten meist keine Nerven nachzuweisen sind, nimmt er an, dass an solchen Stellen lokaler Schwäche das Nervensystem dem Teile seiner Bestimmung, jedes Wachstum in den Grenzen zu halten, die das Interesse des Gesamtorganismus ihm vorschreibt, nicht mehr nachkommt, und nun in wildem zügellosen Wachstum, so lange die Ernährung, d. h. die Zufuhr neuen Protoplasmas durch die Blutbahn, dies gestattet, Zellen auf Zellen sich bilden, die schliesslich durch ihre enorme Vermehrung einerseits dem Körper als Parasiten die notwendige Nahrung entziehen, andernteils ihn durch ihre bei dem Wachstumsprozess sich bildenden fermentativen Ausscheidungen vergiften.

Wie wir nun den Beginn der Geschwulstbildung analog dem eines allgemeinen Entzündungsprozesses auftreten sehen, so sehr ähnelt der weitere Verlauf demjenigen, den wir bei der specifischen Entzündung genauer kennen gelernt haben. An der zuerst von dem Prozesse ergriffenen Stelle zeigt sich die Tendenz zum immer weiteren Umsichgreifen, und ebenso treten, wie bei der specifischen Entzündung, plötzlich an dem ursprünglichen Orte weit entfernt liegenden Körperteilen genau dieselben Geschwülste auf, die vollständig unabhängig von den Gewebselementen, in denen sie jetzt wuchern, den Charakter der Muttergeschwulst beibehalten. So diagnosticierte schon *J. Müller* (Arviv für Anatomie und Physiologie 1843) bei periostalen Sarcomen, über deren Natur er

zuerst eingehende Studien gemacht hat, Ossificationen in den Lungen.

Es drängt sich nun die Frage in den Vordergrund: müssen wir nicht, wie bei der specifischen Entzündung einwandfrei angenommen werden muss, wie es bei dem Endotheliom vermutet, allerdings noch nicht vollständig sicher erwiesen ist, auch bei den Sarcomen an ein specifisches Etwas denken, wodurch gerade diese Geschwulstformen auftreten müssen?

Auf Grund meiner nachfolgenden Untersuchungen glaube ich diese Frage verneinen zu müssen. Im Gegenteile glaube ich annehmen zu können, dass der Beginn eines Sarcoms mit dem einer nicht specifischen Entzündung indentisch ist, die ja auch einen ausserordentlichen Drang zur Zellenvermehrung zeigt. Da nun aber jeder Entzündungsherd einen willkommenen Nährboden für jede Art pathogener Mikroorganismen abgibt, so würde es bei erfolgter Ansiedlung solcher eben zu einem specifischen Entzündungsprozesse kommen, der nach der Natur des Ansiedlers seinen weiteren Verlauf nehmen würde. Käme es nicht zu einer solchen Infection, so könnte der weitere Verlauf ein doppelter sein. Es kann die Tendenz zu weiterer Zellenbildung langsam erlöschen, es tritt dann Rückbildung ein und schliesslich Heilung. Es kann aber auch der Entzündungsprozess diesen Drang zu weiterer Zellenvermehrug beibehalten, und zwar sehen wir dies mit Vorliebe da, wo durch ein reiches am Orte vorhandenes Gefässsystem die Ernährungsbedingungen günstige sind, wie z. B. am Periost und in den Muskeln. Und wie wir — worauf ich später noch eingehender zurückzukommen habe — bei der specifischen Entzündung dem Gefässsystem

die Schuld an der weiteren Verbreitung geben, ja wie der Hauptverlauf derselben in einer Endo- und Perivasculitis specifica besteht, so glaube ich auch auf Grund der nachfolgenden Untersuchungen den Hauptanteil bei der Bildung und dem Wachstum der Sarcome den Blutbahnen zuschreiben zu müssen.

Das mir durch die Güte des Herrn Hofrat *Rindfleisch* zur diesbezüglichen Untersuchung überlassene Präparat stammt aus der Klinik von Professor *Billroth* in Wien. Leider konnte ich ausser der Notiz, dass dasselbe eine Geschwulst des peripheren Endes der Fibula, vom fascialen Blatte des Periosts ausgehend, sei, keine weiteren Nachrichten über Krankheitsgeschichte, Operation, weiteren Ausgang, eventuelle Metastasenbildung erhalten. Ebenso konnte ich mich nicht mehr über die makroskopischen Verhältnisse orientieren, da dasselbe, seit Jahren in Spiritus gelegen, oberflächlich maceriert war, und auch selbstverständlich in Bezug auf Consistenz etc. keinen Anhalt zur Beobachtung mehr geben konnte. Meine Aufgabe bestand also in diesem Falle nur in einer eingehenden histologischen Untersuchung durch das Mikroskop. Zu diesem Behufe wurde ein genügend grosses Stück der Geschwulst in Paraffin eingeschmolzen, und mit dem Mikrotom eine reichliche Anzahl Schnitte angefertigt. Diese wurden zunächst in bekannter Weise im Terpentinbade vom Paraffin gereinigt, und dann das Terpentin durch Alcohol ausgezogen, um die Schnitte zur Färbung bereit zu machen. Diese selbst wurde vorgenommen mit Hämatoxylin, Hämatoxylin und einem Zusatz von Eosin, Hämatoxylin und Nachfärbung in Eosin, Eosin





Vesuvin, Pikrokarmin und endlich mit Boraxkarmin und Nachfärbung mit Pikrinsäure. Die besten Resultate ergab die Färbung mit Hämatoxylin und Eosinnachfärbung, während auch Vesuvin-, Eosin- und Boraxkarminfärbung sehr schöne Bilder ergaben. Die anderen Färbungen entsprachen trotz peinlichster Befolgung der diesbezüglichen technischen Methoden den an sie gestellten Erwartungen nur in sehr geringem Grade.

Die beigegebene Zeichnung ist einem Hämatoxylin-Eosinpräparate entnommen und entspricht einer 30fachen Vergrösserung (Grosser Hartnack, Syst. II, Oc. 2 kleiner Tubus.)

Bei der Betrachtung der Schnitte mit kleiner Vergrösserung (Grosser Zeiss, Obj. A, Oc. 2, kl. Tubus) bemerken wir zunächst, dass in einer hyalinen Grundsubstanz, welche wir, da sich an keiner Stelle in keinem Präparate die geringste Spur von Knorpel zeigt, als Schleimgewebe aufzufassen haben, in einer typisch zu nennenden Weise eine kleinzellige Infiltration aufgetreten ist. Diese typische Art manifestiert sich dadurch, dass in einem grossen Teile der Geschwulst, fast in zwei Dritteilen jedes Präparates, um kleinere oder grössere Hohlräume sich Zellhaufen der Art gruppieren, dass einzelne benachbarte sich teils durch einen besonders dichten Zellenstreifen von einander abgrenzen, teils ohne besondere Merkmale in einander übergehen. Ebenso grenzen dieselben sich von dem benachbarten Bindegewebe teils schroff ab, teils gehen sie allmälig in dasselbe über.

Was die Grösse dieser Zellenhaufen angeht, so schwankt dieselbe von kleinen Anfängen, wo sich um einen Hohlraum

nur eine geringe Anzahl von Rundzellen, und zwar meist auf einer Seite mehr, wie auf der andern, findet, bis zu ausserordentlich dichten Ansammlungen von Zellen, die einen specifisch sarcomatösen Charakter zeigen. Auch bei grösseren Haufen ist die Anordnung der Zellen fast durchgehends derart, dass eine Seite besonders von der Zelleninfiltration bevorzugt erscheint, während die andere in weit geringerem Masse davon betroffen, in einzelnen Fällen sogar fast frei von derselben ist.

Die Hohlräume nun erweisen sich, um dies hier gleich vorzubemerken, durch die durchgehends in grosser Anzahl in ihnen vorkommenden roten Blutkörperchen, welche durch die Eosinfärbung als solche kräftig hervortreten, als Capillaren des Blutkreislaufs Die Lumina derselben zeigen die mannigfaltigsten Formen, rund, oval, ausgebuchtet, mit spitzen Ausläufern versehen bis zu den bizarrsten Gestaltungen. Auch erwiesen sie sich nicht wie man annehmen sollte, durch die Zellhaufen zusammengedrückt, sondern im Gegenteil waren dieselben fast stets übernormal, stellenweise sogar ganz ausserordentlich erweitert. Einzelne dieser Hohlräume weisen noch ein einfaches Endothel auf als Bekleidung: die Mehrzahl dagegen erscheinen nur gewissermassen als Einsprengungen in die Zellhaufen, so dass es fast den Anschein gewinnen könnte, als habe sich die Blutbahn gewaltsam einen Weg durch die Zellhaufen gebahnt.

Oftmals liegt ein grösserer Hohlraum dicht neben einem oder mehreren kleineren, die offenbar Abzweignugen des grösseren Stammes bilden. Gerade an diesen Stellen, worauf ich für meine spätere Auseinandersetzung besonderes Gewicht gelegt haben möchte, zeigt sich die Infiltration in

besonders starkem Grade entwickelt und zwar immer am meisten in dem Raume zwischen den Oeffnungen.

Traf der Schnitt eines dieser Gefässe in der Längsrichtung, so zog sich an beiden Seiten desselben ein dunkler Zellenstreif durch das Gesichtsfeld, der ebenso bei dickeren Schnitten unterhalb des Gefässes sichtbar war, so dass in diesem Fall das Gefäss als solches nur bei sehr genauer Einstellung und stärkerer Vergrösserung erkannt werden konnte.

An solchen Stellen fand sich auch das kleinzellige Infiltrat von zahlreichen roten Blutkörperchen durchsetzt, während nur wenige weisse, durch die intensive Karminfärbung kenntlich, sich in der Nähe ausserhalb der Gefässe nachweisen liessen.

Die Zellen um die Gefässlumina erwiesen sich in nächster Nähe derselben durchweg als Rundzellen. Anders wurde dies jedoch bei den meisten Zellhaufen nach der Peripherie hin. Hier lag eine unbeschränkte Tendenz zur Bindegewebszellenbildung vor; schon in den stärker begrenzten Haufen sieht man bei kleiner Vergrösserung das Bestreben der Zellen sich in bestimmter Richtung zu Zügen zu vereinigen; stärker und prägnanter noch zeigt sich dies bei denjenigen Zellengruppen, welche sich ohne bestimmt zu ziehende Grenze in das Nachbargewebe verlieren.

An verschiedenen Stellen in den meisten Präparaten, an einer wenigstens in allen Schnitten zeigt sich bei kleiner Vergrösserung eine homogene Masse, welche bei stärkerer Vergrösserung ein schollenartiges Aussehen bekommt und nach schwacher Andeutung von Kernen sehen lässt. In der beigegebenen Abbildung ist ein solcher Teil in der Mitte

unten zu finden, und sieht man hierbei ganz nach unten eine zwar ausserordentlich dichte aber immerhin als solche deutlich zu erkennende Zellanhäufung, während der obere Teil das oben beschriebene Aussehen hat. Da diese Teile ausnahmslos in allen Präparaten von einer ausserordentlichen Menge vollständig mit roten Blutkörperchen ausgefüllten Gefässen durchsetzt sind, so haben wir es hier, da ausserdem auch ausserhalb der Gefässe überall noch rote Blutkörperchen sichtbar sind, zweifellos mit hämorrhagischen Infarcten zu thuen. Diese ganzen Stellen sind durchgehends scharf abgegrenzt, und ausserdem noch von den Bindegewebsmassen, denen sie als Inseln gewissermassen inne liegen, durch einen schmalen Streif von Schleimgewebe isoliert. An einzelnen Präparaten war eine solche Stelle der ganzen Länge nach auf der einen Seite von einem verhältnissmässig stärkeren Blutgefäss begleitet, in dem zahlreiche rote Blutkörperchen gelagert waren, und wo ausserhalb des Gefässes die Blutkörperchen äusserst zahlreich und noch gut erhalten in dem sonst zerfallenen Gewebe sichtbar waren.

Am auffälligsten nun zeigt sich gewissermassen als Princip der Geschwulst die Tendenz Bindegewebe zu erzeugen. Schon oben erwähnte ich das Bestreben der einzelnen Zellen innerhalb der Zellhaufen sich zu binbegewebigen Zügen zu ordnen; hierbei wird nun, wie es an verschiedenen Stellen der Präparate sich sehr deutlich zeigt, eine Umgestaltung der Structur der Geschwulst eingeleitet. Wo an anderen Stellen Zelle an Zelle dicht anlagert, und kaum die Stützsubstanz des Schleimgewebes zu erkennen ist, haben wir hier ein vielgestaltiges Bild vor uns. Hin

und her, sich kreuzend und abzweigend, glatte Linien und zierliche Bogen bildend, laufen kleinere Zellzüge in den Zellhaufen nach der Peripherie hin; alle möglichen Uebergänge der noch unveränderten Rundzelle zur Spindelzelle sind in diesen Zügen zu finden. Je weiter dieser Process zur Bindegewebsbildung fortgeschritten ist, desto lockerer assen sich die einzelnen Zellhaufen ansehen, ohne dass edoch deshalb das Bild der Zusammengehörigkeit in ihnen verwischt wäre; im Gegenteil ist bei einzelnen, die schon inen vollständig bindewebigen Charakter haben, der Rand lerselben, wo er das umgebende Gewebe trifft, mit von kräftigen Balken gebildeten bindegewebigen Maschen stark bgegrenzt, und ziehen erst von diesen Maschen aus weitere Bindegewebszüge in den weiteren Teil der Geschwulst.

Ein ausserordentlich schönes Bild bietet dieser erwähnte Teil, der ungefähr ein Drittel der Fläche eines räparates einnimmt, bei schwacher Vergrösserung dar. Hier t die schleimgewebige Stützsubstanz, welche sich in dem arkomatösen Teil überall noch mehr oder weniger dem uge zugänglich zeigt, bis auf minimale Reste geschwunden, nd statt ihrer erscheint ein reich gegliedertes Netz von indegewebsfasern. Von den feinsten Maschen, die noch eutlich an ihren Verbindungspunkten die Kerne der ellen, deren Ausläufer die Fasern bilden, zeigen, bis zu n zu starken Balken vereinigten Zügen, in denen sich nzelne Zellen oder Kerne selbst bei stärkster Vergrösserg nicht mehr nachweisen lassen, gruppieren sich diese ge um in mannigfachster Gestalt auftretende Hohlräume, lche sich ebenso, wie diejenigen innerhalb der Zellhaufen rch die Anwesenheit von zahlreichen roten Blutkörperchen

als Blutgefässe manifestieren. Dass wir es bei dieser Bindegewebsbildung mit einem weiteren Wachstumsprozess der Geschwulst zu thun haben, lässt sich überall klar nachweisen, denn wie schon oben erwähnt, zeigt sich innerhalb der Zellhaufen diese umgestaltende Tendenz von kleinsten Anfängen an. Am Rande der Zellhaufen sehen wir Zellzüge abzweigen, deren Zellen sich noch deutlich als anastomosierende Bindegewebszellen mit Kernen erkennen lassen. Bei etwas weiterer Entfernung schwindet die Kernfärbung immer mehr, so dass schliesslich nur noch homogene Fasern mehr oder weniger dicht aneinander gelagert, man möchte fast sagen gepresst, einen an den alveolären Typus erinnernden Character annehmen. Es zeigt sich also bei unserer Geschwulst, welche, wie oben bemerkt, vom fascialen Blatte des Periosts ausging, deutlich, wie die Geschwulst die Tendenz hat sich in das Gewebe des Mutterbodens zurück zu verwandeln.

Aus diesem neuen Gewebe nun scheint sich immer aufs Neue der ursprüngliche Wachstumsprozess der Geschwulst weiter zu entwickeln, denn überall sieht man auch hier, besonders zwischen den feineren Maschen, schon eine kleinzellige Infiltration auftreten, wenn auch in bedeutend geringerem Grade, wie an den vorher beschriebenen Stellen. Zu vollständigen Zellhaufen ist es noch nirgendwo gekommen, aber überall finden wir die Vorliebe der Zellen sich um die Gefässwandungen zu sammeln, so dass wir hier ohne Zweifel die erste Anlage zu späterer sarkomatöser Entartung vor uns haben.

Grosses Interesse erweckt bei diesem Teile der Geschwulst das Gefässsystem, welches in besonders hohem

Grade entwickelt ist. Die einzelnen Gefässe, welche in allen möglichen Quer- und Längs-Richtungen von der Schnittfläche getroffen waren, zeigten durchgehends ein unverhältnismässig grosses Lumen, welches in seltenen Fällen von einer einfachen Endothelschicht ausgekleidet, meist aber ohne jede Gefässhaut von dem umliegenden Bindegewebe begrenzt war. Es hatte den Anschein, als ob das Blut, das an irgend einem Orte extravasiert sei, gewaltsam sich neue Bahnen gesprengt hätte, und demgemäss sind auch an vielen Stellen schlauchförmige Kolben zu finden, die den Anschein erwecken, als habe vor einer zu festen Gewebsschicht die Blutsäule halt machen müssen und sich nun nach der Richtung des geringsten Widerstandes seitliche Ausdehnung gesucht. Zahlreiche kleinere Herde hämorrhagischen Zerfalles gerade zwischen den stärkeren Bindegewebsbalken scheinen die weitere Entwicklung resp. das Ende solcher nicht mehr zur Reorganisirung gelangter Extravasate zu sein.

An anderen Stellen lässt sich deutlich erkennen, wie sich zwischen lockereren Fasern allerfeinste Blutbahnen eindrängen; in mehreren Präparaten sah ich solche in der Stärke eines einzelnen roten Blutkörperchens, welche sich aus einem stärkeren schlauchförmigen Blutgefässe abzweigten und so einen von der gewöhnlichen Art der Gefässbildung, bei der die Bildung der Gefässscheide das primäre ist, abweichenden Typus zeigten. Eine Beschreibung aller einzelnen Formen der Lumina wäre kaum charakteristisch auszuführen. Ich verweise deswegen auf die beigegebene Zeichnung, worin gerade diese Verhältnisse ausserordentlich schön zur Darstellung kommen.

Bei stärkster Vergrösserung finden sich an den einzelnen

Bindegewebsfasern zu Reihen angelagert kleine runde Körperchen, welche bei oberflächlicher Betrachtung den Eindruck von Streptokokken machen. Bei Anwendung von Immersion (*Zeiss* 1/18 Ocular 2) lassen sich dieselben als Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen erkennen. Dieselben sind in ganz ausserordentlich starker Anzahl an jeder Stelle der Geschwulst zu finden. Ebenso finden sich bei starker Vergrösserung bei der Betrachtung einzelner Zellen viele in einem Zustande schleimiger Entartung.

I.

Es war nun, wie aus der vorausgehenden Beschreibung hervorgeht, mein Präparat in vorzüglicher Weise geeignet, sich über den Entwicklungsvorgang der Geschwulst eine Vorstellung zu machen, dieselbe gewissermassen in ihrem Werden zu belauschen. Ich muss mir denselben unter dem Eindruck meiner Beobachtungen folgendermassen vorstellen.

In dem fascialen Teile des Periosts am peripheren Teile der Fibula kam es durch irgend einen mechanischen oder chemischen Reiz zu einer entzündlichen Hyperämie, welche nach zwei Richtungen hin einen Effect verursachte. Der eine Effect möge der gewesen sein, dass durch den in plötzlicher oder langsamer Weise erhöhten Druck an den betreffenden Stellen auf die dort besonders zahlreichen Nervenverästelungen ein Einfluss ausgeübt wurde, der die den Gefässwandungen zunächst liegenden Fasern, von denen wir annehmen können, dass sie über das normale Wachstum und die Ernährung der Gefässwandungen zu wachen hatten, durch Druckatrophie zum Schwinden brachte. Der andere Effekt wäre natürlich der, dass durch die stärkere

Blutzufuhr nach dieser Stelle ein übernormaler Nahrungszufluss hierhin zu Stande käme.

Unter dem Einfluss dieser beiden gleichzeitigen Effekte begannen sich an vielen Stellen die Zellen des Capillarendothels direkt in gewaltiger Weise zu vermehren und das Gefäss von allen Seiten zu umlagern. Hierbei muss man annehmen, dass immer nach der Seite hin, an der der Blutstrom unter einem grösseren oder kleineren Winkel gewissermassen anbrandet, auch die grössere Nahrungszufuhr und als Folge derselben ein stärkeres Zellenwachstum zu Stande kommt. Hierdurch würde sich die Wahrnehmung erklären lassen, dass fast bei allen Zellhaufen auf der einen Seite die Anlagerung einen grösseren Umfang angenommen hat. Ebenso ist es natürlich leicht einzusehen, dass dort, wo sich zwei Blutbahnen teilen, der Anprall des Blutes gegen die Zunge der Gabel und die ihr anliegenden Teile am stärksten ist, und hierdurch erklärt sich auch die stärkere Ansammlung von Zellen an den Bifurcationsstellen der Gefässe.

An diesen Stellen ist also eine Endothelschicht nicht mehr vorhanden, weil eben die Zellen derselben des nervösen Einflusses enthoben und unter dem Eindruck der starken Nahrungszufuhr wieder ihren embryonalen Charakter angenommen haben und sich nun in excessiver Weise vermehren. Dasselbe hat *Rindfleisch* schon bei der specifischen Entzündung von den Muskelkernen nachgewiesen. (Ueber Perivasculitis specifica, Festschrift zur Feier des 300 jähr. Bestehens der Julius Maximilians-Unversität zu Würzburg, Leipzig 1882.)

Wie steht es aber nun mit den Geschwulsthaufen, in deren Centrum das Endothel des darin befindlichen Gefässes noch vollständig erhalten geblieben ist? Müssen wir uns

hier einen besonderen Vorgang denken, vermittels dessen die Proliferation von neuen Zellen vom Endothel aus immer in der Weise vor sich gegangen wäre, dass das Endothel erhalten oder stets neu gebildet wäre?

Die Frage nötigt uns, etwas weiter in das Gebiet der Gefässbeteiligung bei Entzündungen einzugehen, wie dies *Rindfleisch* (l. c.) besonders bei der tuberkulösen Entzündung gethan hat, und werden wir dabei finden, dass dieselbe bei der Geschwulstbildung nicht anders sich bethätigt, als bei jeder chronischen specifischen Entzündung. Es kommt bekanntlich bei jeder auf specifischer Infection beruhenden Entzündung in den meisten Fällen zu Metastasen, d. h. es tritt derselbe Entzündungsprocess scheinbar unabhängig von seinem ersten Erscheinungsorte an ganz anderen Stellen des Körpers wieder in der gleichen Weise auf, und sind es besonders Lunge, Milz, Leber und Nieren, welche zu solchen secundären Entzündungsherden am meisten beanlagt zu sein scheinen.

Dass die Metastase auf der Aufnahme kranker Stoffe durch die Blutbahn und die Ablagerung derselben an den betreffenden Stellen beruht, ist eine Erfahrung, welche schon die Aerzte des Altertums machten. (Näheres hierüber siehe *Gussenbauer* Sephthaemie, Pyohämie und Pyo-Sephthämie, Stuttgart 1882.) Ueber die Art und Weise dieser Aufnahme und Ablagerung hat aber erst *Virchow* endgültig abschliessende Beobachtungen und Untersuchungen gemacht. Es kommen diese Metastasen dadurch zu Stande, dass zunächst vom Ursprungsorte der Entzündung die organisierten Träger derselben in die Lymphbahnen eintreten und in diesen bis zu den nächsten Lymphdrüsen vom Lymphstrom

hingetragen werden. Hier finden sie vorläufig durch die Feinheit und Verschlungenheit des adenoiden Gewebes ihren Weg verlegt, zugleich aber auch einen vorzüglichen Nährboden, auf dem sie sich üppig entwickeln und schliesslich den Mutterboden zerstören. Leicht gelangen dann kleinere oder grössere Partieen derselben durch die Venen in die Blutbahn, von der sie nun weiter getragen werden. So lange der Strom, in dem sie schwimmen breiter und stärker wird, werden sie kaum Gelegenheit haben, sich an den Wandungen der Gefässe ansiedeln zu können, da hier im Ganzen naturgemäss eine centripetale Strömung herrschen muss. Anders wird die Sache aber, wenn die Entzündungsträger nach ihrem Durchgange durch das Herz in den Arterienstrom gelangen. In den grösseren Arterien wird dann noch die Stärke des Stromes ein Ansiedeln verhindern können. Bei der fortgesetzten Teilung der Schlagadern aber, die sich zu immer kleineren Röhrchen verästeln, wird schliesslich im Capillarnetz dem Blutstrome Gelegenheit gegeben, die fremden Körperchen, die ihm beigemischt sind, gegen die Gefässwand zu werfen, und ist hier naturgemäss die zwischen zwei Aesten liegende Zunge und die ihr zunächst anliegenden Wandungen diesem Anprall am meisten ausgesetzt. Da nun hier auch der Blutstrom nicht mehr die Kraft hat, die Gefässwände von fremden Anlagerungen wieder rein zu spülen, so liegt es auf der Hand, dass gerade hier auch der bevorzugte Platz sein muss, an dem die vom Blute mitgeführten Fremdkörper wieder zur Ruhe und zur Ansiedelung kommen können. Haben sich nun an der Gefässwand solche Entzündungserreger festgesetzt, so wird zunächst eine Reizung der Gefässwand

selbst eintreten. Während nun bei der gewöhnlichen eitrigen Entzündung dies derade der Moment ist, in dem es zu der characteristischen Auswanderung farbloser Blutkörperchen kommt, ist bei der specifischen chronischen Entzündung von einer solchen Emigration nichts zu bemerken, während trotzdem eine zellige Infiltration um den gereizten Gefässstamm auftritt, wir es also mit einer reinen Perivasculitis zu thun haben. *Rindfleisch* fand nun bei der Untersuchung der Tunica adventitia einer tuberculösen Perivasculitis nach vorsichtiger Abziehung der verdickten Gefässscheide vom Gefässse und Verteilung derselben in verschieden grosse Fetzen, dass man zwischen den vollkommen isolierten Rundzellen raumfüllende Reste von Protoplasma gewahren konnte, welche freie Kerne enthielten. Diese Kerne lagen oft paarweise zusammen, was auf eine Vermehrung durch Teilung hinwies. Hieraus folgert er, dass die Entstehung der perivasculären Ablagerung folgendermassen vor sich gehe: „Vermehrte Anhäufung von Protoplasma durch Assimilation von Seiten der präexistierenden Bindegewebszellen, Kernteilung und Zellenbildung durch Abfurchung des Protoplasmas um die Kerne.“

Wir sehen also auf entzündlicher Basis eine Perivasculitis entstehen, bei welcher die Gefässwand als solche nur als Durchgangspunkt des Protoplasmas in Betracht kommt, während sie sonst erhalten bleibt.

Nehmen wir diese bei der specifischen Entzündung gemachten Beobachtungen auch für die Geschwulst-Bildung in Anspruch, so haben wir eine meines Erachtens genügende Erklärung dafür, dass es in den Fällen, wo die Zellenbildung nicht direkt von den Zellen der Gefässwand durch

Teilung vor sich geht, trotzdem zu einer Zellenhäufung um die Gefässe kommt, wir also bei unserer Geschwulst von einer Vasculitis und einer Perivasculitis sprechen müssen.

Um das Hereinziehen der Analogie der specifischen Entzündung hierhin zu motivieren, muss ich kurz auf das in der Einleitung Gesagte zurückkommen.

Ich nehme also an, dass eine auf mechanische oder chemische Weise an einem dafür besonders bevorzugten Orte stattgehabte Reizung in einem Falle bei Infection mit einem organisierten pathogenen Körper zur specifischen Entzündung, in dem anderen Falle, wo die Infection fehlt, zur Geschwulstbildung Veranlassung geben könnte.

Einen specifischen Geschwulstreiz anzunehmen scheint mir speciell bei den Sarcomen schon dadurch unmöglich, dass bei Metastasen derselben immer wieder der ursprüngliche Verlauf eintritt, so dass beispielsweise bei einem Osteosarcome ein metastatischer Herd in den Lungen, wo doch gar kein Anlass zur Knochen- und Knorpel-Bildung vorhanden sein dürfte, eine ossifizierende Tendenz der Metastase vorliegt, was bei den Metastasen der Muskelsarcome nicht der Fall ist. Es kann also nur eine den embryonalen ähnliche Zelle mit der Keimkraft des örtlichen Gewebes begabt in derselben Weise wie ein specifischer Entzündungserreger anderswo durch die Blutbahn hingeführt zur Ansiedlung kommen, nun durch seine Anwesenheit einen mechanischen Reiz zur Entzündung ausüben und bei reichlicher Ernährung unabhängig von dem Gewebe, in welchem er sich jetzt befindet, durch fortwährende Zellteilung als selbsständiger Parasit weiter wachsen.

Ueberhaupt würde meiner Ansicht nach eine maligne Geschwulst bei unzulänglicher Nahrungszufuhr kaum entstehen können; es würde in diesem Falle das an den gereizten Stellen entstandene neue Gewebe zur Reife kommen und sich nur nach Massgabe der Nahrungszufuhr langsam vergrössern.

Bei den gutartigen Geschwülsten, die sich ja auch alle dem Laufe der Blutbahnen entsprechend entwickeln, zeigen sich häufig an Stellen, bei denen die Neuentwickelung der Gefässe mit derjenigen der Gewebsformen nicht gleichen Schritt gehalten hat, degenerative Prozesse, welche durch Aufbruch nach aussen die Geschwulst zum Geschwür zu machen die Tendenz haben, ohne allerdings an der Peripherie diesen Zweck erreichen zn können.

Anders muss sich natürlich diese Geschwulstbildung gestalten, wenn umgekehrt der Gefässapparat im Verhältniss schneller sich entwickelt; es können dann bei der ungebührlich gesteigerten Nahrungszufuhr die einzelnen Zellen nicht so bald dazu kommen, sich in das Gewebe des Mutterbodens zu gestalten, es würde um die Gefässse herum eine ununterbrochene Teilung und Neubildung der Zellen vor sich gehen, welche erst weiter nach der Peripherie hingedrängt Zeit haben würden, sich weiter zu entwickeln, es entständen eben die histioiden Geschwülste mit unvollkommener Gewebsreifung, die Sarcome.

Woher aber kommt nun diese überreiche Gefässneubildung? und warum entstehen an diesen neuen Gefässen auch wieder neue Zellinfiltrationen? Die erste Frage, welche zwar zeitlich der Beantwortung der anderen vorausgeht, wird bei der Besprechung der weiteren Entwicklung der

Geschwulst zur Erledigung kommen; zur Beantwortung der zweiten muss ich noch einmal auf den Exkurs über Perivasculitis zurückgreifen.

Wir haben gesehen, dass bei der Perivasculitis specifica es ein organisiertes Gift ist, welches die Gefässwandungen in der Weise alteriert, dass es dieselben in einen entzündlichen Zustand versetzt, welcher eine stärkere Transsudation der Ernährungsflüssigkeit im Blute in das direkt anliegende Gewebe, sei es die tunica adventitia kleinster Arterien, seien es die dem Endothel der Capillaren anlagernden Zellen des umgebenden Parenchyms gestatten, und dies dadurch zu einem Wachstumsexcess veranlassen.

Genau ebenso können wir uns auch den Vorgang bei der weiteren Ausbreitung der Geschwulst denken, und zwar sowohl bei der Vergrösserung in sich selbst, als auch weiter bei der Ablagerung an anderen Körperstellen, der Metastase. Nun möchte ich daran erinnert haben, dass bei dem Wachstumsprocess der Geschwulst sich ein Ferment bildet, über dessen Natur wir allerdings noch nicht weiter im Klaren sind, als dass es Eiweiss auflösende Kraft hat, das aber in seinem Verhalten dem Körper gegenüber unbedingt als chemisches Gift aufzufassen ist. Natürlich muss nun am Entstehungsherd dieses Gift am ausgebreitetsten vorhanden sein, und es lässt sich denken, das dasselbe, in das Gefässsystem aufgenommen, die zarten Wandungen bei der fortwährenden Bespülung in derselben Weise reize, wie die Wirkung des specifischen organisierten Giftes ist. Für die innere Fortentwicklung der Geschwulst scheint mir gerade dieser fortwährende mechanische Reiz auf die Gefässwandung die Hauptursache zu sein, und sehen wir ja auch in den Prä-

paraten an augenscheinlich neu entstandenen Blutbahnen die entzündlichen Processe gleich wieder um dieselben auftreten.

Für die Metastase natürlich will ich diese Fermente nicht verantwortlich machen, obgleich sich wohl denken lässt, dass von einem Orte, wo es zur Ansiedlung einer Geschwulstzelle gekommen ist, der dadurch schon entstandene örtliche Reiz wohl noch durch den vom vergifteten Blutstrom ausgeübten verstärkt werden könnte.

Was nun die fernere Entwicklung der Geschwulst resp. der Gefässe derselben, von denen, wie wir oben gezeigt zu haben glauben, diese abhängt, angeht, müsste man nun nicht annehmen, dass, analog der specifischen Gefässentzündung, durch die Masse der um die Gefässe angehäuften Zellen und den dadurch erzeugten Gegendruck des Parenchyms das Gefäss schliesslich obliteriert, dadurch die weitere Ernährung des Zellhaufens abgeschnitten, und derselbe dem käsigen Zerfall entgegengeführt würde?

Diesem Ausgang tritt nun die Schlusstendenz aller histioiden Geschwülste entgegen, sich wieder in die Zellen des Mutterbodens zu verwandeln. So sehen wir bei unserer vom fascialen Periostblatte ausgehenden Geschwulst besonders an der Peripherie der Zellhaufen ein gewaltiges Bestreben, neues Bindegewebe zu bilden; es legen sich die Zellen eng aneinander, vereinigen sich zu Zügen, indem sie immermehr den Charakter der einheitlichen Zellen einbüssen, und ziehen dann in dünneren oder stärkeren Balken, netzige Maschen bildend, weiter vom Centrum fort. Durch diesen Process des Aneinanderwachsens der Zellen nun lockert sich der Zellhaufen auf, es kommt ein centrifugaler Zug in denselben und statt einer Comprimirung des Gefässes tritt das Gegen-

teil ein: Das Gefässlumen folgt dem allseitig ausgeübten Zuge und vergrössert sich, wobei es die verschiedensten Formen annimmt, welche dem von einer oder der anderen Seite stärker ausgeführten Zuge entsprechend sind.

Diese neu entstandenen Bindegewebsmaschen nun, und das ist für das weitere Wachstum der Geschwulst wohl der Hauptgrund, bieten dem aus den wandungslosen Gefässen leicht in sie einbrechenden Blute zahllose neue Bahnen dar; und von den weitesten Blutrinnen bis zu den feinsten zwischen einzelne Bindegewebsfasern eingezwängten Verästelungen, ohne Wandungen, als die der umgebenden Fasern und Balken des fibrinen Gewebes, strömt nun eine übergrosse Menge Ernährungsflüssigkeit in die Geschwulst. Dieser Blutstrom führt aber zugleich auch die Keime der Entartung in sich und so erscheinen denn auch bald in dem neugebildeten Bindegewebe um die neuen Gefässe herum die Anfänge der sarkomatösen Bildung, für die an diesen Stellen das Bindegewebe die Stützsubstanz abgibt.

So sehen wir also das Wachstum der Geschwulst gewissermassen in einem circulus vitiosus vor sich gehen, dem erst das Messer des Chirurgen an dem einen Orte vielleicht Einhalt thuen kann, während schon, durch die Blutbahn weiter getragen, junge lebensfrische Keime an anderen Orten des Körpers denselben Process wieder einleiten.

Wir kommen demnach zu dem Schlusse, dass die Hauptbedeutung bei Entstehung und Weiterentwicklung der Sarcome der Betheiligung der Blutbahnen beizulegen ist.

Es erübrigt mir noch, der angenehmen Pflicht zu genügen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Hofrath Professor Dr. *Rindfleisch* für die freundliche Ueberweisung des Themas, sowie für die liebenswürdigen Winke während meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

